



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

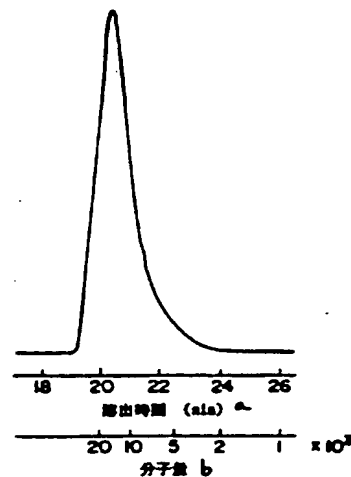
(51) 国際特許分類 C08G 65/26, 65/32, 63/66, 63/08		A1	(11) 国際公開番号 WO96/33233
			(43) 国際公開日 1996年10月24日(24.10.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01057 (22) 国際出願日 1996年4月18日(18.04.96) (30) 優先権データ 特願平7/93928 1995年4月19日(19.04.95) JP (71) 出願人; および (72) 発明者 片岡一則(KATAOKA, Kazumori)[JP/JP] 〒277 千葉県柏市大室1083-4 Chiba, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) ショルツ カーメン(SCHOLZ Carmen)[DE/US] マサチューセッツ州01854 ローウェル, ヴァーナムアベニュー 12, 240 Massachusetts, (US) 飯島道弘(IWIMA, Michihiro)[JP/JP] 〒277 千葉県柏市西原4-15-20-205 Chiba, (JP) 杏名貴彦(KUTSUNA, Takahiko)[JP/JP] 〒278 千葉県野田市山崎2535 ハイツ木村203 Chiba, (JP) 長崎幸夫(NAGASAKI, Yukio)[JP/JP] 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町けやき台3-5-17 Ibaraki, (JP)		加藤政雄(KATO, Masao)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市上広岡460-167 Ibaraki, (JP) 岡野光夫(OKANO, Teruo)[JP/JP] 〒272 千葉県市川市国府台6-12-12 Chiba, (JP) (74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特 許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : HETEROTELECHELIC BLOCK COPOLYMERS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称 ヘテロテレケリックブロックコポリマーおよびその製造方法

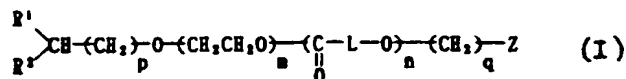
(57) Abstract

Heterotelechelic oligomers or polymers represented by general formula (I) (wherein R¹ and R² form acetal or represent atomic groups forming together oxo (=O); p, m, n and q are each a definite number; L represents a group forming an ester; and Z represents a definite functional group); and a process for producing the same by the living polymerization. Because of the forming stable polymer micelles in an aqueous solvent, such an oligomer or polymer is seemingly useful as, for example, a target oriented drug carrier.



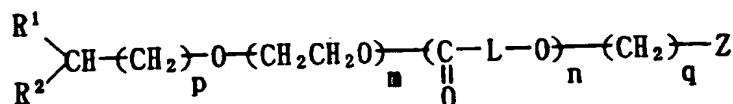
a ... Elution time (min)

b ... Molecular weight



(57) 要約

式



式中、R¹およびR²はアセタールを形成するか、一緒になってオキシ(=O)を形成する原子団であり、

p、m、nおよびqは、一定の数であり、

Lは、エステルを形成する基であり、

Zは、一定の官能基である

で表されるヘテロテレケリックオリゴマーまたはポリマーを開示する。

また、これらのリビング重合による製造方法も開示する。これらのオリゴマーまたはポリマーは水性溶媒中で安定な高分子ミセルを形成するので、例えば、薬物の標的指向性担体として有用であろう。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントクリスチアン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	RU	ロシア
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LT	リトアニア	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GG	ガイアナ	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BB	バハマ	GR	ギリシャ	MC	モナコ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GU	グアム	MD	モルドバ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	HN	ホンジュラス	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TG	トーゴ
CC	中東	IT	イタリア	MN	モンゴル	TH	タイ
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	KR	韓国	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CN	中国	KZ	カザフスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CU	キューバ			NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CZ	チェコ共和国			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
						VN	ベトナム

明 細 書

ヘテロテレケリックブロックコポリマーおよびその製造方法

5 技術分野

本発明は、両末端に相互に異なる官能基を有するヘテロテレケリック
ブロックコポリマーならびにその製造方法およびその高分子ミセルへの
使用に関する。より具体的には、本発明は、両末端に相互に異なる官能
基を有し、主鎖に親水性セグメントとしてポリエチレンオキシドを、そ
10 して疎水性セグメントとしてポリエステルを有するポリマーを開示する。

なお、本発明にいうポリマーの語は、オリゴマーを包含する概念で使
用している。

背景技術

ポリエチレンオキシドのような親水性高分子と他の疎水性高分子を分
15 子レベルで結合させた親水／疎水型のブロックコポリマーから成る高
分子ミセルあるいはナノスフィアは薬物担持用担体などとして注目され
つつある。高分子ミセル及びナノスフィアの調整は親水性ポリマーと
疎水性ポリマーとを分子レベルで結合させた親水／疎水型ブロックコ
ポリマーによって達成されている。

20 しかしながら従来法による親水／疎水型ブロックコポリマーの製造方
法ではその末端官能基を導入するには限界があり、メトキシあるいはヒ
ドロキシル基等の限定された官能基を有するブロックコポリマーが提案
されているにすぎない。特に、ミセルの表面に任意の反応性官能基を任
意の割合で導入することに成功すれば、医薬等の生体内標的指向化等に

有利に使用できる機能的な高分子ミセルを提供することが可能になるであろう。

したがって、本発明の目的は、高分子ミセルを形成しうる多機能高分子として、両末端に相互に異なる官能基を有するブロックコポリマーを提供することにある。

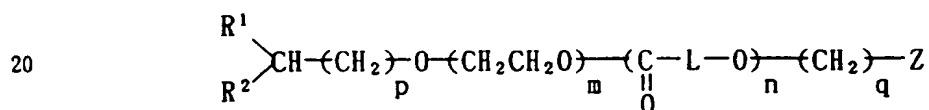
発明の開示

本発明者らは、ある種のアルデヒド基及び水酸基を有するアルキレン誘導体をリビング重合の開始剤として利用し、モノマーとしてエチレンオキシドおよびラクチドもしくはラク톤を重合せしめると、分子の一端末端に保護されていてもよいアルデヒド基と、もう一つの末端に多様な官能基を有するブロックコポリマーを容易に提供できることを見出した。

しかも、こうして得られるブロックコポリマーは、水性溶媒中で極めて安定な高分子ミセルを形成することも確認した。

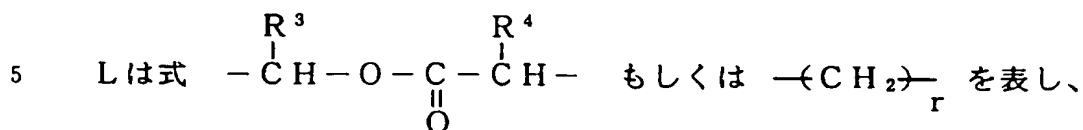
したがって、本発明によれば、下記式（I）で表され、分子の両末端に相互に異なる官能基を有するヘテロテレケリックブロックコポリマーが提供される。

式（I）



式中、 R^1 および R^2 は、独立して、 C_{1-10} アルコキシ、アリアルオキシもしくはアリアル- C_{1-3} アルキルオキシを表すか、または、 R^1 および R^2 は、一緒になって、 C_{1-8} アルキルで置換されていてもよ

いエチレンジオキシ（ $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}')-\text{CH}-\text{O}-$ ：ここで R' は水素原子または C_{1-6} アルキルである）を表すか、あるいは R^1 および R^2 は、一緒になってオキシ（ $=\text{O}$ ）を表し、



ここで R^3 および R^4 は独立して水素原子、 C_{1-10} アルキル、アリールまたはアリール- C_{1-3} アルキルを表し、 r は2～5の整数であり、

m は2～10,000の整数であり、

10 n は2～10,000の整数であり、

p は1～5の整数であり、

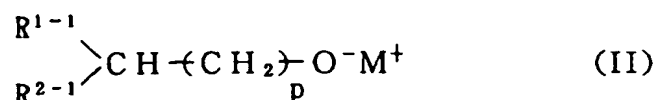
q は0または1～20の整数であり、そして

Z は、 q が0であるとき、水素原子、アルカリ金属、アセチル、アクリロイル、メタクリロイル、シンナモイル、 p -トルエンスルホニル、2-メルカプトプロピオニルもしくは2-アミノプロピオニルであるか、またはアリルもしくはビニルベンジルを表し、 q が1～20の整数であるとき、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシルメルカプトもしくはアミノである。

また本発明によれば、別の態様の発明として、上記式（I）のブロックコポリマーの製造方法も提供される。この方法は、次の工程を含んでなる。

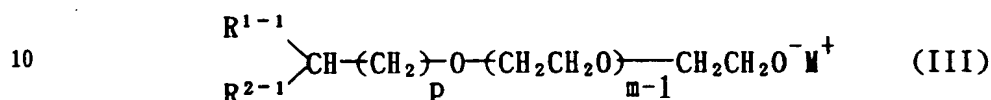
工程（1）：

式



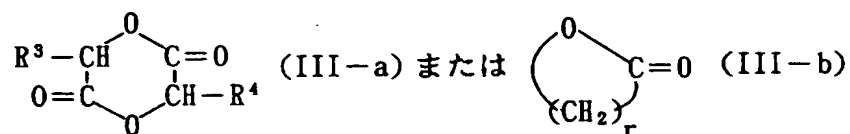
(式中、 R^{1-1} および R^{2-1} は、独立して C_{1-10} アルコキシを表すか、または R^{1-1} および R^{2-1} は一緒になって、 C_{1-6} で置換されていてもよいエチレンジオキシを表し、 p は1~5の整数であり、そして
Mはアルカリ金属を表す)

の重合開始剤と、エチレンオキシドを反応させて、式

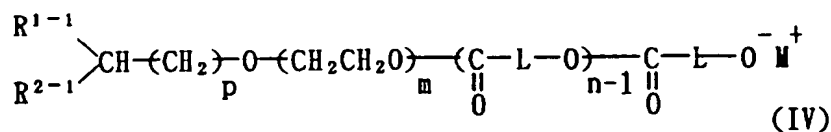


(式中、 R^{1-1} 、 R^{2-1} 、 p およびMは式(II)について定義したとおりであり、そして m は2~10,000の整数である)
で表される化合物を生成する。

15 工程(2)：式(II)で表される化合物を、式



(式中、 R^3 および R^4 は独立して水素原子、 C_{1-10} アルキル、アリールまたはアリール- C_{1-3} アルキルを表し、そして r は2~5の整数を表す)
20 で表されるラクチドまたはラクトンと反応させて、式



(式中、Lは式 $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}- \\ || \\ \text{O} \end{array}$ R^4 または $-(\text{CH}_2)_r$ を表

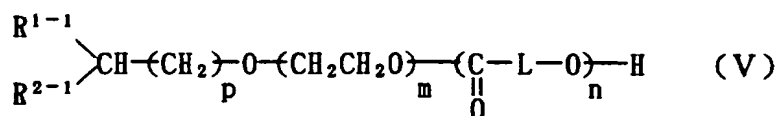
し、 R^{1-1} 、 R^{2-1} 、 p 、 m 、 n および M は上記に定義したとおりである)

- 5 で表されるブロックコポリマーを生成する。

以上の工程により、さらにいずれかのポリマーセグメントを伸長するための中間原料としても使用できる本発明のリビングポリマー（式（I）のポリマーに包含される）が提供される。

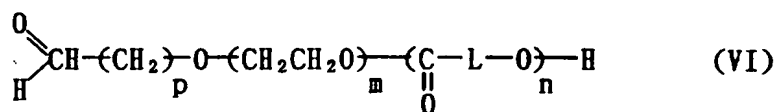
工程（3）：

- 10 (i) 式（IV）のアルカリ金属アルコキシド基を選択的に加水分解して、式



- 15 (式中、 R^{1-1} 、 R^{2-1} 、 p 、 m 、 L および n は上記に定義したとおりである) のブロックコポリマーを生成するか、あるいは

(ii) 式（IV）のブロックコポリマーを完全加水分解して、式



20

(式中、 p 、 m 、 n および L は上記に定義したとおりである) のブロックコポリマーを生成する。

これらの工程を実施することで、分子の α -末端に保護されたアルデヒド基またはアルデヒド基自体を有し、 ω -末端に水酸基を有する本発

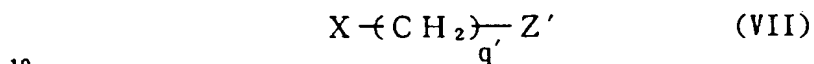
明のブロックコポリマーを得ることができる。

工程（４）：式（Ｖ）の α -末端に保護されたアルデヒド基をもつブロックコポリマーを、

（ｉ）酢酸、アクリル酸、メタクリル酸、ケイ皮酸もしくはp-トルエン
5 スルホン酸またはその反応性誘導体と反応させるか、

（ii）アリルハロゲン化物またはビニルベンジルハロゲン化物と反応させるか、あるいは

（iii）式



（Xは、塩素、臭素もしくはヨウ素であり、 q' は1～20の整数であり、そして Z' は C_{1-8} アルコキシカルボニル、保護されたアミノを表す）
のハロゲン化物と反応させ、

水素基以外の、それぞれ対応する官能基を分子の ω -末端に有する本発
15 明のブロックコポリマーが提供される。

工程（５）：工程（４）の（ｉ）により得られるp-トルエン
スルホン酸エステルは、エステル交換等により、さらに別の官能基（例えば、
メルカプト、アミン）を ω -末端にもつブロックコポリマーを提供する
ことができ、そして以上の工程を通じて得られたアルデヒド保護基もし
20 くはカルボキシル保護基を有するブロックコポリマーは、加水分解反応
に付すことにより、いずれか一方の保護基か、またはすべての保護基が
離脱した、本発明のブロックコポリマーを提供することができる。

また本発明によれば、さらなる態様の発明として、式（１）で表され
るブロックコポリマーを利用して得ることのできる高分子ミセルも提供

される。

- こうして得られる本発明のヘテロテレケリックポリマーの一部は、さらなるポリマーを製造するための前駆体として使用でき、またこれらのポリマーはそれらの構成成分から理解できるように生体親和性をもち、
- 5 生物学的利用能が高いことが予期できる。したがって、例えば生体に直接適用される材料、例えば、医薬の担持用担体材料等に利用でき、また殊に本発明の第三の態様に従い、水性溶媒中で極めて安定な高分子ミセルを提供できるので、生体内の標的指向性医薬担体としても有用である。

図面の簡単な説明

- 10 図1は、アセタール α -末端／ヒドロキシ ω -末端ポリエステルオキシド／ポリラクチドブロックコポリマー（実施例1のサンプル）のゲルパーミエーションクロマトグラムである。

操作条件：

- 15 カラム : TSK-Ge1 (G4000HXL、G3000HXL、
G2500HXL)

流出溶媒：THF（含2%トリエチルアミン）

流速 : 1 ml/min.

- 20 図2は、アセタール α -末端／ヒドロキシ ω -末端ポリエチレンオキシド／ポリラクチドブロックコポリマー（実施例1のサンプル）のプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

図3は、アセタール α -末端／ヒドロキシ ω -末端ポリエチレンオキシド／ポリ（ δ -バレロラクトン）ブロックコポリマー（実施例3のサンプル）のプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

図4は、アルデヒド α -末端／ヒドロキシ ω -末端ポリエチレンオキシ

ド／ポリラクチドブロックコポリマー（実施例 4 のサンプル）のプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

図 5 は、アセタール α -末端／メタクリロイル ω -末端ポリエチレンオキシド／ポリラクチドブロックコポリマー（実施例 5 のサンプル）の炭素核磁気共鳴スペクトルである。

図 6 は、アセタール α -末端／アリル ω -末端ポリエチレンオキシド／ポリラクチドブロックコポリマー（実施例 6 のサンプル）の炭素核磁気共鳴スペクトルである。

図 7 は、アセタール α -末端／パラトルエンスルホニル ω -末端ポリエチレンオキシド／ポリラクチドブロックコポリマー（実施例 6 のサンプル）の炭素核磁気共鳴スペクトルである。

図 8 は、アルデヒド α -末端／ヒドロキシ ω -末端ポリエチレンオキシド／ポリラクチドブロックコポリマー（実施例 4 のサンプル）の水溶液中での高分子ミセルの粒度分布を動的レーザー光散乱により測定した結果を示す図である。

発明の詳細な記述

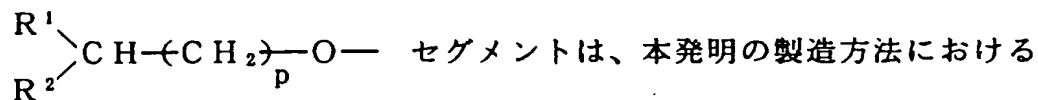
本発明にいうアルコキシのアルキル部分、およびアルキルは、直鎖または分枝のアルキル基を意味する。したがって、式 (II)、式 (III-a) における C_{1-10} アルコキシのアルキル部分または C_{1-10} アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、ブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、iso-ペンチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、オクチル、2-エチルヘキシル、デシルおよび 4-プロピルペンチルが挙げられる。これらのうち、 R^1 および R^2 にいうアルコキシのアルキル部分は、 C_{1-6} アルキルが好ましく、特

にC₁₋₃アルキルが好ましい。

- したがって、R¹およびR²にいうアルコキシとして特に好ましいものとしてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。また、R¹およびR²はアリール、特にフェニル、またはアリール-
- 5 C₁₋₃アルキル、特にベンジルもしくはフェネチル、を好ましいものとして挙げる事ができる。これらの基は、同一または異なっているが、好ましくは同一の基である。また、R¹およびR²は、一緒になって、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいエチレンジオキシ
- (-OCH(R')-CH₂O- : ここでR'はC₁₋₆アルキルである) であっ
- 10 てもよいが、好ましくは、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、1, 2-ブチレンジオキシである。

これらの基は、加水分解することにより、R¹およびR²が一緒になって、オキシ(=O)、すなわち、分子のα-末端にアルデヒド基を有する本発明のブロックコポリマーを形成するのに都合がよい。

- 15 式(I)のpは1~5の整数を表すが、式(I)の



- 重合開始剤(式(II)参照)に由来することを考慮すれば、このセグメントが一体として、ジメトキシメトキシ、2,2-ジメトキシエトキシ、
- 20 3,3-ジメトキシプロポキシ、4,4-ジメトキシブトキシ、ジエトキシメトキシ、2,2-ジエトキシエトキシ、3,3-ジエトキシプロポキシ、4,4-ジエトキシブトキシ、ジプロポキシメトキシ、2,2-ジプロポキシエトキシ、3,3-ジプロポキシプロポキシまたは4,4-ジプロポキシ

ブドキシ等のアセタール基を構成するように R^1 、 R^2 および p を選ぶのが好ましい。




一方、 R^3 および R^4 は、本発明の目的に沿う限り、水素原子、 C_{1-10} アルキル、アリールまたはアリール- C_{1-3} アルキルのいずれであっても
5 よいが、生物学的利用能の観点からは、水素原子（グルタル酸に由来する）およびメチル（乳酸に由来する）が好ましい。

式（I）中の m は、本発明のリビング重合による製造方法によれば、重合開始剤に対するエチレンオキシド（モノマー）の量の割合を調整することにより、理論上、任意の m 数をもたらすことができるが、本発明
10 の目的に沿うには、 m は2～10,000の整数のいずれかをもつのがよい。このセグメントが本発明のブロックコポリマーに親水性を付与する m は10以上の整数をとるのが好ましい。また、このセグメントの分子量分布を狭く調整しやすく、生物学的利用能に優れたブロックコポリマーが提供できる点で、 m は500以下、好ましくは200以下の整数
15 となるように選ぶ。

一方、式（I）のポリエステルセグメントの分子量を規定する n は、このセグメントが本発明のブロックコポリマーに主として疎水性を付与することから理解できるように、 R^3 および R^4 の基の性質に応じて最適の n 数は変動する。また、本発明の重合方法に例えば、ポリエチレンオ
20 キシドセグメントと同様に任意の m 数をもたらすことができる。そのため、 m 数は限定されるものでないが、通常、2～10,000である。
さらに、ポリエチレンオキシドセグメントとの関で、親水性－疎水性のバランスを好ましく保持するには、10～200の整数を、特に10～

100の整数をmがとるように選ぶことが好ましい。

式(1)の $-(CH_2)_q-Z$ セグメントは、本発明のブロックコポリマーの ω 末端の官能基（または反応性基）を主として特定する。qが0の場合（すなわち、Zが直接ポリエステルセグメントの ω -位酸素原子に結合する場合）は、まずアルカリ金属であることができる。この場合の本発明のポリマーは、リビングポリマーであることができる。したがって、かかる本発明のポリマーは、さらなるリビング重合のための開始剤として作用することができるので、さらなる各種重合体の前駆体としても有用である。この観点から、アルカリ金属としては、ナトリウム、カリウムおよびセシウムを例示することができる。

また上記リビングポリマーは、容易にアルコール部分が加水分解されるので、Zが水素原子を表すポリマー（ ω 末端が水酸基である）が容易に提供できる。さらに、この水酸基は、各種の反応、例えば、エステル化、エーテル化により、他の官能基に転化できる。したがって、qが0の場合のZとしては、アセチル（ $-COCH_3$ ）、アクリロイル（ $-COCH=CH_2$ ）、メタクリロイル（ $-COC(CH_3)=CH_2$ ）、シンナモイル（ $-CHCH=CH$ ) および p-トルエンスルホニル（ $-SO_2$  $-CH_3$ ）であることができ、さらにアリル（ $-CH_2-CH=CH_2$ ）およびビニルベンジル（ $-CH_2$  $-CH=CH_2$ ）であることができる。これらの官能基、例えばエチレン系不飽和結合を有する場合には、それらを利用して、ペンダント型のポリマーへ誘導することもできる。また、p-トルエンスルホニル基の場合には、エステル交換等により、それ自体既知の方法により他の官能基へ転化することもできる。したがって、Zは、2-メルカプトプロピオニルもしくは2-アミノ

プロピオニルであることもできる。

q が 1 ～ 20 の整数、好ましくは 1 ～ 4、特に好ましくは 2 の整数である場合、 $-(CH_2)_q Z$ は、一体となって、例えば C_{1-8} アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）カルボニルメチル、
5 もしくは -プロピル、または 2-アミノエチル、カルボキシルメチル、
エチルもしくは -プロピルであることができる。

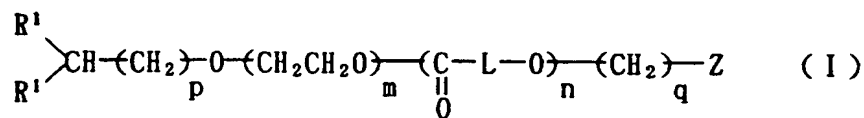
以上の各置換基（またはセグメント）が組み合わさって構成する本発明のブロックコポリマーと例示すれば、下記表 1 のものが挙げられる。

10

15

20

表 1



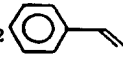
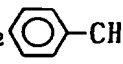
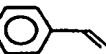
化合物 No	R ¹	R ²	p	m ^{*1)}	L	n ^{*2)}	-(CH ₂) _q -Z
1	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \quad \\ -CHOCCH- \\ \\ O \end{array}$	40	H
2	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \quad \\ -CHOCCH- \\ \\ O \end{array}$	40	K
3	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \quad \\ -CHOCCH- \\ \\ O \end{array}$	70	H
4	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \quad \\ -CHOCCH- \\ \\ O \end{array}$	70	K
5	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \quad \\ -CHOCCH- \\ \\ O \end{array}$	70	COCH=CH ₂
6	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \quad \\ -CHOCCH- \\ \\ O \end{array}$	70	COC(CH ₃)=CH ₂
7	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \quad \\ -CHOCCH- \\ \\ O \end{array}$	70	CH ₂ - 
8	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} CH_3 \quad CH_3 \\ \quad \\ -CHOCCH- \\ \\ O \end{array}$	70	SO ₂ - 

表 1 (続)

化合物 No	R ¹	R ²	p	m ^{*1)}	L	n ^{*2)}	-(CH ₂) _q Z	
5	9	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	CO- $\begin{array}{c} \text{CHSH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
	10	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	COCHNH ₂ $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$
	11	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	280	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	COCH ₃
10	12	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	3	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	H
	13	CH ₃ O	CH ₃ O	2	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	H
15	14	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	100	-(CH ₂) ₄	50	H
	15	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	100	-(CH ₂) ₄	50	K
	16	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	100	-(CH ₂) ₄	50	COCH=CH ₂
	17	CH ₃ CH ₂ O	CH ₃ CH ₂ O	2	100	-(CH ₂) ₄	50	COC(CH ₃)=CH ₂
20	18		O=	2	280	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	40	H
	19		O=	2	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	H

表 1 (続)

化合物 No	R ¹	R ²	p	m ^{*1)}	L	n ^{*2)}	-(CH ₂) _q -Z
5	20	0=	2	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	COCH=CH ₂
	21	0=	2	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	COC(CH ₃)=CH ₂
	22	0=	2	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	CH ₂ - 
10	23	0=	2	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	COCH ₃
	24	0=	3	100	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CHOCCH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	70	H
	25	0=	2	100	-(CH ₂) ₄	50	H
15	26	0=	2	100	-(CH ₂) ₄	50	COCH=CH ₂
	27	0=	2	100	-(CH ₂) ₄	50	COC(CH ₃)=CH ₂

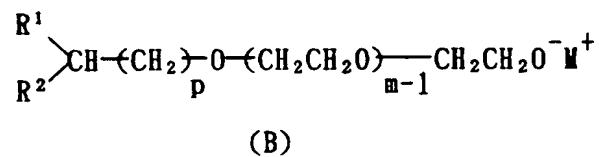
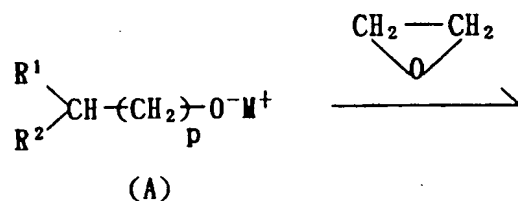
*1) および*2) は数平均分子量から換算される値を示す。

20

以上の本発明で提供されるヘテロテレケリックブロックコポリマーは、
下記反応スキームで表される本発明の製造方法より効率よく得ることができる。

反応スキーム

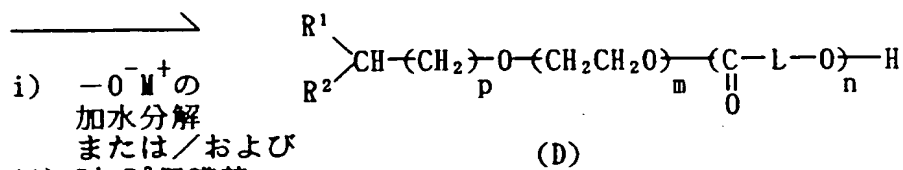
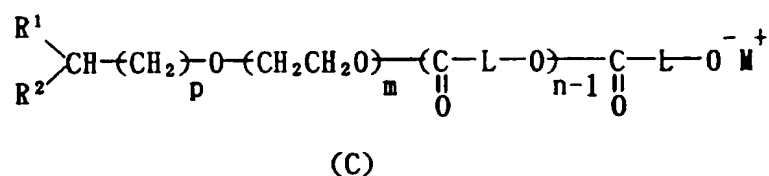
5



10

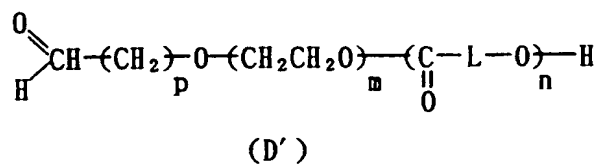


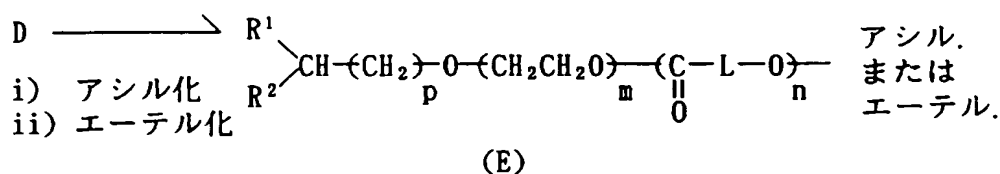
15



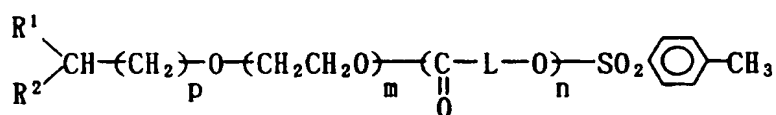
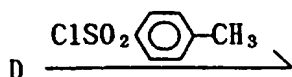
i) $-\text{O}^-\text{M}^+$ の加水分解
または/および
ii) R^1, R^2 保護基の離脱

20



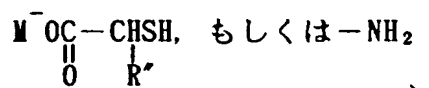


5 または

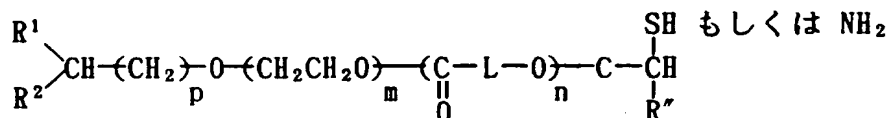


10

(F)

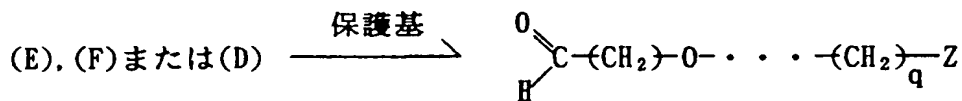


または水硫化アルカリ



15

(G)



20

(H)

(A) から (B) の製造:

アルカリ金属アセタール保護アルコキシド (A) をエチレンオキシドと反応させて、ポリエチレンオキシドセグメントが付加した化合物 (B) を得る。化合物 (A) は、アセタール保護アルコールをメタル化剤と

してナトリウムやカリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムナフタレン、カリウムナフタケン、クミルカリウム、クミルセシウム等のような有機金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のような金属水素等で処理して得ることができる。

- 5 なお、上記（A）から（B）への反応は、無溶媒下、または好ましくは無水の非プロトン性溶媒中、広範な温度、例えば、 $-50^{\circ}\text{C} \sim 300^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、都合よくは室温下（ $20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ ）で行うことができる。反応は、加圧または減圧下で実施してもよい。使用する溶媒としては、限定されるものでないが、例えば、ベンゼン、トル
- 10 エン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等があげられる。反応容器は特に限定しないが、例えば丸底フラスコ、オートレーブ、耐圧封管等が用いられる。反応容器内は外気と遮断できることが好ましく、不活性ガスで充填できればなお好ましい。反応溶液の濃度は0.1ないし95重量%、より好ましくは1ないし80重量%、
- 15 最も好ましくは3ないし10重量%とするのが望ましい。

（B）から（C）の製造：

- （B）を含有する反応混合物にラクチドまたはラク톤を反応させてポリエステルセグメントがポリエチレンオキシドの ω -末端水酸基を介して付加したリビングブロックコポリマー（C）を得る。この反応条件
- 20 は、上記（A）か（B）への反応とほぼ同一であることができる。使用することのできるラクチドおよびラク톤は、式（I）のLの R^3 および R^4 について定義した鎖を形成できるものである。ラクチドで好ましいものは、限定されるものでないが乳酸ラクチドおよびグリコール酸ラクチドである。一方、使用できるラク톤は β -プロピオラクトン、 γ -

ブチロラクトン、 δ -バレロラクトンおよび ϵ -カプロラクトンである。
反応容易性の観点から、 γ -ブチロラクトンおよび δ -バレロラクトンが
好ましい。

- 5 以上の各工程における重合開始剤とエチレンオキシドまたはラクチド
もしくはラクトンとの使用割合、それぞれモル比で1 : 1ないし1 :
10,000、より好ましくは1 : 5ないし1 : 10,000最も好まし
くは1 : 10~200ないし1 : 50~200である。

- 10 本発明の方法によれば、それぞれのセグメントは、開始剤に対するモ
ノマーの使用量に応じて分子量を調整できるだけでなく、生成する各セ
グメントの分子量分布が非常に狭い、単分散性または一峰性のブロック
コポリマーを提供できる。

- 15 こうして得られるリビングポリマー (C) それ自体も本発明のポリマ
ーに包含されるが、(C) のアルコラートを (i) 緩和な条件 (単に水
を添加するだけで) 下で部分加水分解してポリマー (D) に転化するこ
とができ、また (ii) アセタールが同時に加水分解できる条件下で (C)
を処理することにより α -末端にアルデヒド基を有し、 ω -末端に水酸基
を有するポリマー (D') に転化することができる。後者の加水分解は、
トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、硝酸、蟻酸、フッ化水素の様な酸類、
水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、等のようなアルカリ類を使用し、
20 必要により加熱処理することに行うことができる。

(D) から (E) ~ (G) の製造 :

(i) 不活性有機溶媒中で、酢酸アクリル酸、メタクリル酸もしくは
p-トルエンスルホン酸と反応させて、 ω -末端アルシ化物を生成するか、
または (ii) 式

halo-E (V)

(式中、haloおよびEは式(I)の $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-Z}$ のアシル基以外の基に対応する)

のハロゲン化物と反応させて ω -末端エーテル化物を提供する。

- 5 これらの反応は、それ自体既知のエステル化またはエーテル化法に従って行うことができる。なお、上記(i)の有機酸は、それぞれ、酸無水物または酸ハロゲン化物等の有機酸の反応性誘導体を使用するのが好都合である。

- 10 また、 ω -末端にメルカプト基を導入する場合には例えば、p-トルエンスルホニル化物(F)を求電子試薬、例えばチオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、水硫化カリウムなどの求電子剤との反応させることにより ω -末端にチオエステル基を導入し、その後アルカリあるいは酸で処理することにより(G)で表されるポリマーを得ることができる。

- 15 ω -末端にアミノ基を導入する場合には例えば、(D)の加水分解を求電子試薬としてN-(2-ブロモエチル)フタルイミド、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド、1-ブロモ-2-(ベンゼンアミノ)エタン、N-(2-ブロモエチル)カルバミン酸ベンジル等を反応させ、その後アルカリあるいは酸処理することにより基 R^1 および R^2 の脱保護を行うと同時に ω -末端イミド結合の加水分解を行い、 ω -末端にアミノ基を有する
- 20 ポリマーを得ることができる。

ポリマー(D)、(E)、(F)および(G)の基 R^1 および R^2 の脱保護による α -末端アルデヒドは、上記(C)から(D')への転化に従って行うことができる。反応液からポリマーの回収は、それ自体の溶媒沈殿法やゲル濾過クロマトグラフィー、透析、限外濾過などによって行う

ことができる。

こうして、本発明の式（I）で表される各種ヘテロテレケリックブロックコポリマーを得ることができる。得られたポリマー（リビングポリマーを除く）は、水性溶媒中で、極めて安定な高分子ミセルを形成することができる。

この高分子ミセルは、例えば、ポリマー溶液または懸濁液を加温処理、超音波照射処理、有機溶媒処理を単独あるいは組み合わせて行うことにより調製できる。加温処理は本発明のブロックコポリマーの1種類または2種類以上の混合物を水中に分散または溶解させ、30℃から100℃の温度、より好ましくは30℃から50℃の温度で調製する。超音波照射処理はブロックコポリマーの1種類または2種類以上の混合物を水中に分散させ、1Wから20Wの範囲で1秒から24時間、好ましくは1Wから3Wの範囲で3時間行う。

有機溶媒処理はブロックコポリマーの1種類または2種類以上の混合物を有機溶媒に溶解させ、その溶液を水中に分散後有機溶媒を蒸発させる。有機溶媒としてはクロロホルム、ベンゼン、トルエンおよび塩化メチレン等を使用することができる。

また、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等に溶解させ、次いで水性溶媒に対して透析することにより本発明の高分子ミセルを調製することもできる。透析に使用する透析膜の分画分子量は、対象とするブロックコポリマーの分子量により最適なものが変動するので限定されるものでないが、一般に、1,000,000以下、好ましくは5,000～20,000のものが使用される。

水溶性溶媒としては、水、緩衝溶液を使用することができ、透析に際して使用する上記有機溶媒対する水性溶媒の使用割合は、一般に1ないし1000倍、好ましくは10ないし100倍である。温度は特に制限されるものではなく、通常、5℃ないし25℃で行うのがよい。

- 5 こうして得られる本発明の高分子ミセルは、一般に、その臨界ミセル濃度が4～12mg/lと極めて低く、広く薬物の担体として検討されているリポソームなどの低分子ミセルに比べて、水性溶媒中で著しく安定である。このことは、例えば、本発明の高分子ミセルを血中に投与した場合、血中での半減期が有意に増大することが期待でき、本発明のポリ
- 10 マーは薬物のキャリアーとして優れた特性を備えているものといえる。

以下、具体例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明をこれらの例に限定することを意図するものでない。

実施例1

- 反応容器にTHF 20mlおよび3,3-ジエトキシプロパノール0.1
- 15 5gおよびカリウムナフタレンの0.5ml/L-テトラヒドロフラン溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、3,3-ジエトキシプロパノールのカリウム化物（カリウム3,3-ジエトキシプロパノキシド）を生成させた。

- この溶液にエチレンオキシド8.8gを加え、一気圧、室温下攪拌を行っ
- 20 た。2日間反応後この反応液にラクチド7.2gを加えさらに一時間攪拌した。この溶液を冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は15.0g（94%）。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は約

1600であった(図1参照)。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)とポリラクチド(PL)の両ユニットを有し、 α -末端にアセタール基、 ω -末端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された(図2参照)。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの各セグメントの数平均分子量はPEOが約8800、PLが約7000であった。

実施例2

10 反応容器にTHF 20mlおよび3,3-ジエトキシプロパノール0.15gおよびカリウムナフタレンの0.5ml/L-テトラヒドロフラン溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、3,3-ジエトキシプロパノールのカリウム化物(カリウム3,3-ジエトキシプロパノキシド)を生成させた。

15 この溶液にエチレンオキシド5.7gを加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2日間反応後この反応液にラクチド7.2gを加えさらに一時間攪拌した。この溶液を冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は12.4g(95%)。ゲルパーミエーションクロマトグラフィー
20 により得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は約1200であった。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)とポリラクチド(PL)の両ユニットを有し、 α -末端にアセタール基、 ω -末

端にヒドロキシ基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの各セグメントの数平均分子量はPEOが約5400、PLが約6600であった。

5 実施例 3

反応容器にTHF 20mlおよび3,3-ジエトキシプロパノール0.15gおよびカリウムナフタレンの0.5ml/L-テトラヒドロフラン溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、3,3-ジエトキシプロパノールのカリウム化物（カリウム3,3-ジエトキシプロパノキシド）を生成させた。

この溶液にエチレンオキシド8.8gを加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2日間反応後この反応液に δ -バレロラクトン5.0gを加えさらに一時間攪拌した。この溶液を冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は13.5g（97%）。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は約1400であった。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド（PEO）とポリ（ δ -バレロラクトン）（PVL）の両ユニットを有し、 α -末端にアセタール基、 ω -末端に水酸基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された（図3参照）。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマーの各セグメントの数平均分子量はPEOが約8800、PVLが約5200であった。

実施例 4

実施例 2 で得られたブロックコポリマーサンプル 1.0 g を溶解させたメタノール 50 ml に 2.0 mol/L-HCl 50 ml を加え室温で 1 時間攪拌させた。この溶液を NaOH 水溶液で中和した後、20 倍量の水に対して 4 時間の透析（分画分子量 1000）を行い、凍結乾燥により精製した。この収量は 0.85 g（85%）。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーの分子量は反応前と変化していないことが認められた。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーの α -末端にアセタール基が消失し、代わりにアルデヒドに由来するピークが現れており、 α -末端にアルデヒド基、 ω -末端に水酸基を定量的に有するヘテロテレケリック PEO/P L オリゴマーであることが確認された（図 4 参照）。

実施例 5

15 実施例 2 で得られたブロックコポリマーサンプル 1.0 g を溶解させたクロロホルム 20 ml にピリジン 20 ml および無水メタクリル酸 1.0 g を加え室温で 24 時間攪拌させた。この溶液を塩酸水溶液で中和、洗浄した。クロロホルム相を冷プロパノールに注ぎ、ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この
20 収量は 0.8 g（80%）。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーの分子量は反応前と変化していないことが認められた。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中での炭素核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーの ω -末端に水酸基に由来するピークが完全に

消失し、代わりにメタクリロイル基に由来するピークが現れており、 α -末端にアセタール基、 ω -末端にメタクリロイル基を定量的に有するヘテロテレケリックPEO/PLオリゴマーであることが確認された（図5参照）。

5 実施例 6

実施例 2 で得られたブロックコポリマーサンプル 1.0 g を溶解させたテトラヒドロフラン 20 ml にカリウムナフタレンの 0.5 mol/L-テトラヒドロフラン溶液 2 ml 及び臭化アリル 5 ml を加え、室温で 4 時間撹拌させた。得られた反応物を冷プロパノールに注ぎ、ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。
10 この収量は 0.98 g (98%)。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーの分子量は反応前と変化していないことが認められた。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中での炭素核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーの ω -末端に水酸基に由来するピークが完全に
15 消失し、代わりにアリル基に由来するピークが現れており、 α -末端にアセタール基、 ω -末端にアリル基を定量的に有するヘテロテレケリックPEO/PLオリゴマーであることが確認された（図6参照）。

実施例 7

20 実施例 4 で得られたブロックコポリマーサンプル 1.0 g を溶解させたテトラヒドロフラン 20 ml にカリウムナフタレンの 0.5 mol/L-テトラヒドロフラン溶液 2 ml 及びパラトルエンスルホンクロリド 5 g を加え、室温で 4 時間撹拌させた。得られた反応物を冷プロパノールに注ぎ、ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥

によって精製した。この収量は0.95g(95%)。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーの分子量は反応前と変化していないことが認められた。

- 5 得られたポリマーの重水素化クロロホルム中での炭素核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーの ω -末端に水酸基に由来するピークが完全に消失し、代わりにパラトルエンスルホン基に由来するピークが現れており、 α -末端にアセタール基、 ω -末端にパラトルエンスルホン基を定量的に有するヘテロテレケリックPEO/PLオリゴマーであることが確認された(図7参照)。

10 実施例8

- 実施例2で得られたブロックコポリマーサンプル50mgを水または適当な緩衝溶液に0.01から0.1%(w/v)になるように溶解させる。これらの溶液中のミセル形成を動的光散乱による粒度分布測定により確認したところ、平均粒径が30nmの単一な好分子ミセルの形成が確認された(図8参照)。この高分子ミセルの臨界ミセル濃度は10mg/Lであつた。
- 15

実施例9

- 反応容器にTHF30mlおよび3,3-ジエトキシプロパノール0.13gおよびカリウムナフタレンの0.5mol/L-テトラヒドロフラン溶液2mlを加え、アルゴン雰囲気下3分間攪拌し、3,3-ジエトキシプロパノールのカリウム化物(カリウム3,3-ジエトキシプロパノキシド)を生成させた。
- 20

この溶液にエチレンオキシド7.0gを加え、一気圧、室温下攪拌を行った。2日間反応後この反応液に乳酸ラクチド7.2gを加えさらに一時間

5 攪拌した。この溶液を冷プロパノールに注ぎ、生成ポリマーを沈殿させた。遠心分離で得た沈殿をベンゼンからの凍結乾燥によって精製した。この収量は11.5g(79%)。ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにより得られたポリマーは一峰性であり、ポリマーの数平均分子量は11000であった。

得られたポリマーの重水素化クロロホルム中でのプロトン核磁気共鳴スペクトルよりこのポリマーはポリエチレンオキシド(PEO)とポリラクチド(PL)の両ユニットを有し、 α -末端にアセタール基、 ω -末端に水酸基を定量的に有するヘテロテレケリックオリゴマーであることが確認された。このスペクトルの積分比より求めたブロックポリマー各セグメントの数平均分子量はPEOが5800、PLが5100であった。

15 得られたブロックポリマーの200mgをジメチルアセトアミド40mlに溶解し分画分子量12000~14000の透析膜で水に対して24時間透析した(2L、2、5、8時間ごとに水交換)。得られた溶液の動的光散乱測定から平均粒径40nmの高分子ミセルが精製していた。この臨界ミセル濃度は5mg/Lであった。

実施例10

20 実施例9で得られたミセル溶液10mlに0.1N塩酸を滴下してpH=2に調製し、室温下、2時間攪拌した。0.1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、分画分子量12000~14000の透析膜で水に対して24時間透析した(2L、2、5、8時間ごとに水交換)。得られた溶液の動的光散乱測定から平均粒径40nmの高分子ミセルが精製していた。この臨界ミセル濃度は5mg/Lであった。

このミセル溶液を凍結乾燥し、重水素化ジメチルスルホキシドに溶解後NMR測定を行なったところ、1.2 ppmおよび4.6 ppmのアセタール基に由来するシグナルがほぼ完全に消失し、2.7 ppm (t) および9.8 ppm (s) にそれぞれカルボニルメチレンおよびアルデヒド水素に由来するシグナルが現れた。シグナルの面積比からアセタールの95%がアルデヒドに加水分解されていた。

実施例 1 1

実施例 1 と同様にして合成したPEO/PLAブロックポリマー（数平均セグメントの数平均分子量PEO：4500；PLA：13000）の200mgをジメチルアセトアミド40mlに溶解し分画分子量12,000～14,000の透析膜で水に対して24時間透析した（2L、2、5、8時間ごとに水交換）。得られた溶液の動的光散乱測定から平均粒径30nmの高分子ミセルが精製していた。この臨界ミセル濃度は4mg/Lであった。

15 産業上の利用可能性

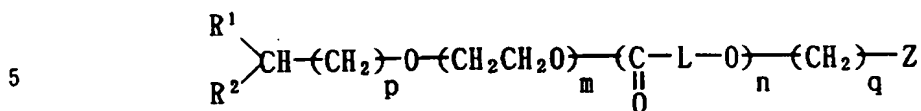
本発明によれば、分子の両末端に相互に異なる官能基を有し、しかも主鎖に親水性セグメントと疎水性セグメントを有するヘテロテレケリックオリゴマーまたはポリマーが提供される。これらのオリゴマーまたはポリマーは、その構成成分より生物学的利用能に優れていることが予期される。その上、これらのオリゴマーまたはポリマーは、水性溶媒中で極めて安定な高分子ミセルを形成できる。

したがって、生体に適用する、例えば、薬物の標的指向性担体を製造および／または使用する技術分野で利用できる可能性が高い。

請 求 の 範 囲

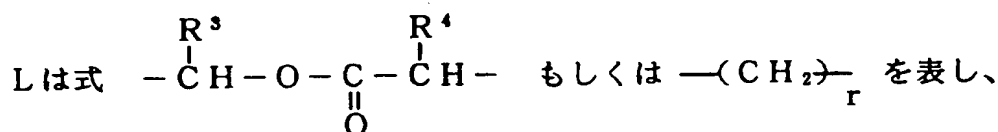
1. 下記式(I)で表されるヘテロテレケリックブロックコポリマー:

式(I)



式中、 R^1 および R^2 は、独立して、 C_{1-10} アルコキシ、アリアルオキシもしくはアリアル- C_{1-3} アルキルオキシを表すか、または、

R^1 および R^2 は、一緒になって、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいエチレンジオキシ ($-\text{O}-\text{CH}(\text{R}')-\text{CH}-\text{O}-$: ここで R' は水素原子または C_{1-6} アルキルである) を表すか、あるいは R^1 および R^2 は、一緒になってオキシ ($=\text{O}$) を表し、



ここで R^3 および R^4 は独立して水素原子、 C_{1-10} アルキル、アリアルまたはアリアル- C_{1-3} アルキルを表し、 r は2~5の整数であり、

m は2~10,000の整数であり、

n は2~10,000の整数であり、

p は1~5の整数であり、

q は0または1~20の整数であり、そして

Z は、 q が0であるとき、水素原子、アルカリ金属、アセチル、アクリロイル、メタクリロイル、シンナモイル、 p -トルエンスルホニル、2-メルカプトプロピオニルもしくは2-アミノプロピオニルであるか、ま

たはアリルもしくはビニルベンジルを表し、 q が1～20の整数であるとき、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシルメルカプトもしくはアミノである。

2. R^1 および R^2 が一緒になってオキシを表す請求の範囲第1項記載
5 のヘテロテレケリックブロックコポリマー。

3. R^1 および R^2 が、独立して、 C_{1-6} アルコキシ、フェニルオキシ、ベンジルオキシを表すか、または R^1 および R^2 が一緒になって C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいエチレンジオキシを表す請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマー。

10 4. R^1 および R^2 が一緒になってオキシを表し、 L 中の R^3 および R^4 が共に水素もしくはメチルであるかまたは r が整数4であり、そして q が0または1～3の整数である請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマー。

15 5. R^1 および R^2 が独立して、 C_{1-6} アルコキシであり、 L 中の R^3 および R^4 が共に水素もしくはメチルであるかまたは r が整数4であり、そして q が0または1～3の整数である請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマー。

6. m が10～200の整数を表し、 n が10～200の整数を表す請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマー。

20 7. R^1 および R^2 が一緒になってオキシを表し、 L 中の R^3 および R^4 が共に水素もしくはメチルであるかまたは r が整数4であり、 q が0であり、そして Z が水素原子、アセチル、アクリロイル、メタクリロイル、シンナモイルもしくは p -トルエンシルホニルであるか、またはアリルもしくはビニルベンジルである請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリッ

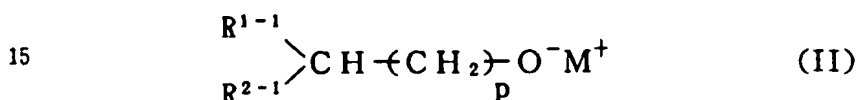
クブロックコポリマー。

8. R^1 および R^2 が独立して C_{1-6} アルコキシであり、L中の R^3 および R^4 が共にメチルであるかまたは r が整数4であり、 q が0であり、そしてZが水素原子またはナトリウム、カリウム、もしくはセシウムである請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマー。

9. R^1 および R^2 が一緒になってオキシを表し、L中の R^3 および R^4 が共にメチルであるかまたは r が整数4であり、 q が1～3の整数であり、そしてZが C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシル、メルカプトもしくはアミノである請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマー。

10. 請求の範囲第1項記載の式(II)で表されるヘテロテレケリックブロックコポリマーの製造方法であって、

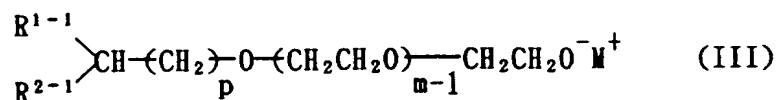
(1) 式



(式中、 R^{1-1} および R^{2-1} は、独立して C_{1-10} アルコキシを表すか、または R^{1-1} および R^{2-1} は一緒になって、 C_{1-6} で置換されていてもよいエチレンジオキシを表し、 p は1～5の整数であり、そして

20 Mはアルカリ金属を表す)

の重合開始剤と、エチレンオキシドを反応させて、式

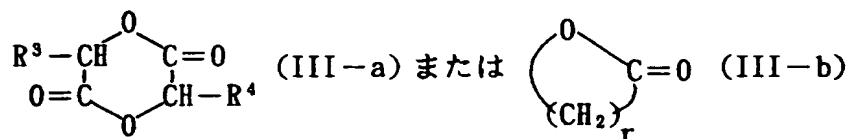


(式中、 R^{1-1} 、 R^{2-1} 、 p および M は式(II)について定義したとおりであり、そして m は2~10,000の整数である)

で表される化合物を生成する工程、

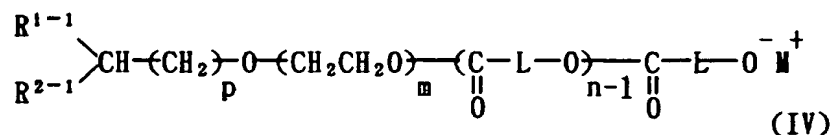
(2) 式(II)で表される化合物を、式

5



(式中、 R^3 および R^4 は独立して水素原子、 C_{1-10} アルキル、アリアルまたはアリアル- C_{1-3} アルキルを表し、そして r は2~5の整数を表す)

10 で表されるラクチドまたはラクトンと反応させて、式

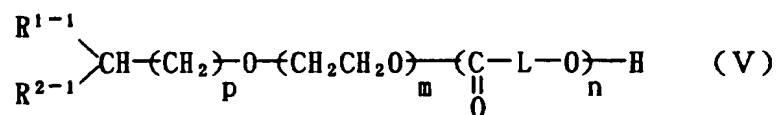


15 (式中、 L は式 $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}- \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}^4 \end{array}$ または $-(\text{CH}_2)_r$ を表

し、 R^{1-1} 、 R^{2-1} 、 p 、 m 、 n および M は上記に定義したとおりである)で表されるブロックコポリマーを生成する工程、

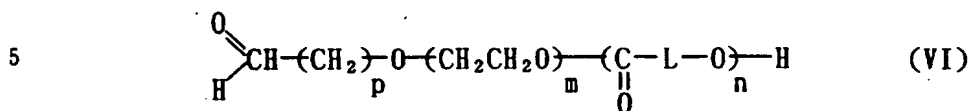
(3) 場合により、

20 (i) 式(IV)のアルカリ金属アルコキシド基を選択的に加水分解して、式



(式中、 R^{1-1} 、 R^{2-1} 、 p 、 m 、 L および n は上記に定義したとおりである)のブロックコポリマーを生成する工程、

(ii) 式 (IV) のブロックコポリマーを完全加水分解して、式



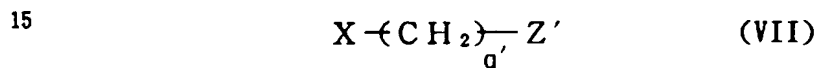
(式中、 p 、 m 、 n および L は上記に定義したとおりである)のブロックコポリマーを生成する工程、ならびに

(4) 式 (V) のブロックコポリマーを、

10 (i) 酢酸、アクリル酸、メタクリル酸、ケイ皮酸もしくは p -トルエンスルホン酸またはその反応性誘導体と反応させるか、

(ii) アリルハロゲン化物またはビニルベンジルハロゲン化物と反応させるか、あるいは

(iii) 式



(X は、塩素、臭素もしくはヨウ素であり、 q' は1~20の整数であり、そして Z' は C_{1-6} アルコキシカルボニル、保護されたアミノを表す)のハロゲン化物と反応させる、

20 工程、

(5) 場合により、工程 (4) の (i) により生成される p -トルエンスルホン酸エステル誘導体をエステル交換するか、あるいは工程 (4) の (i)、(ii) または (iii) で得られる誘導体を加水分解反応に付する工程、

を含んでなる方法。

11. 水性溶媒中で活性成分として請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマーを含んでなる高分子ミセル。

12. 請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマーが、式(I)のZがアルカリ金属以外の基を表すものである、請求の範囲第9項記載の高分子ミセル。

13. 請求の範囲第1項記載のヘテロテレケリックブロックコポリマーが、式(I)のZがアルカリ金属以外の基であり、そして R^1 および R^2 が一緒になってオキシを表すものである請求の範囲第9項記載の高分子ミセル。

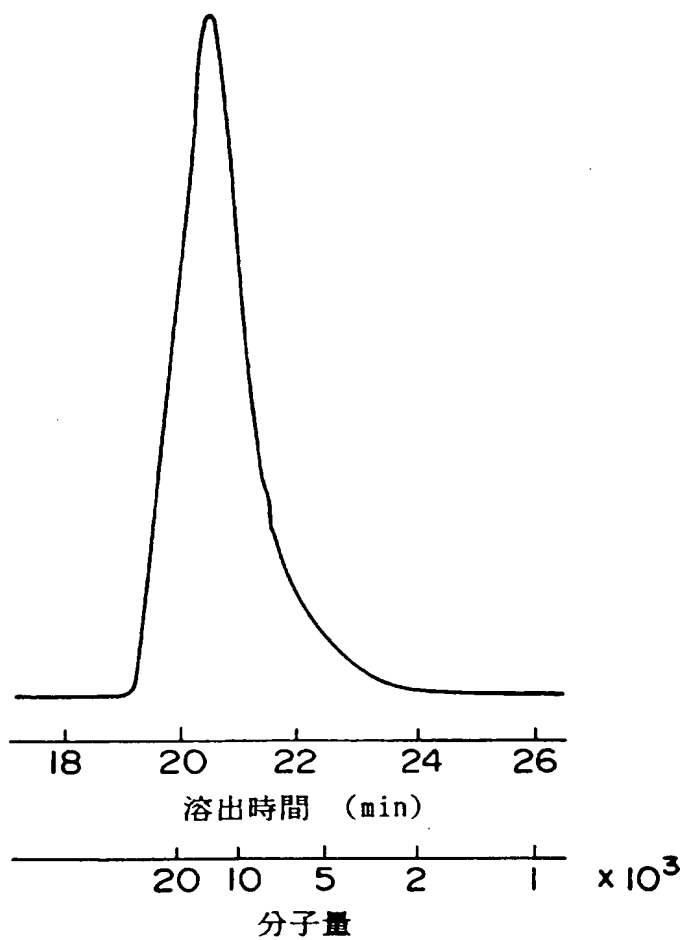
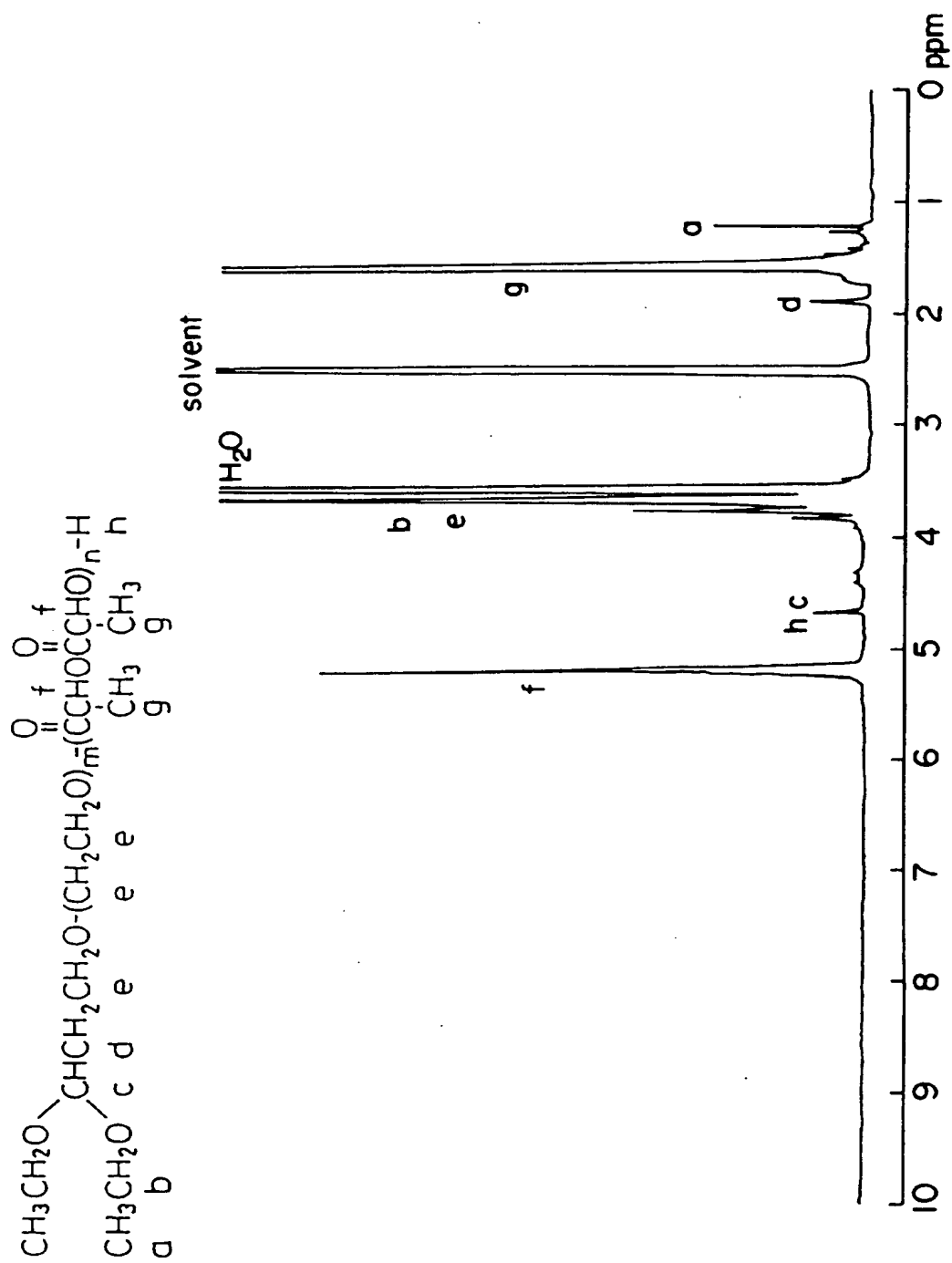
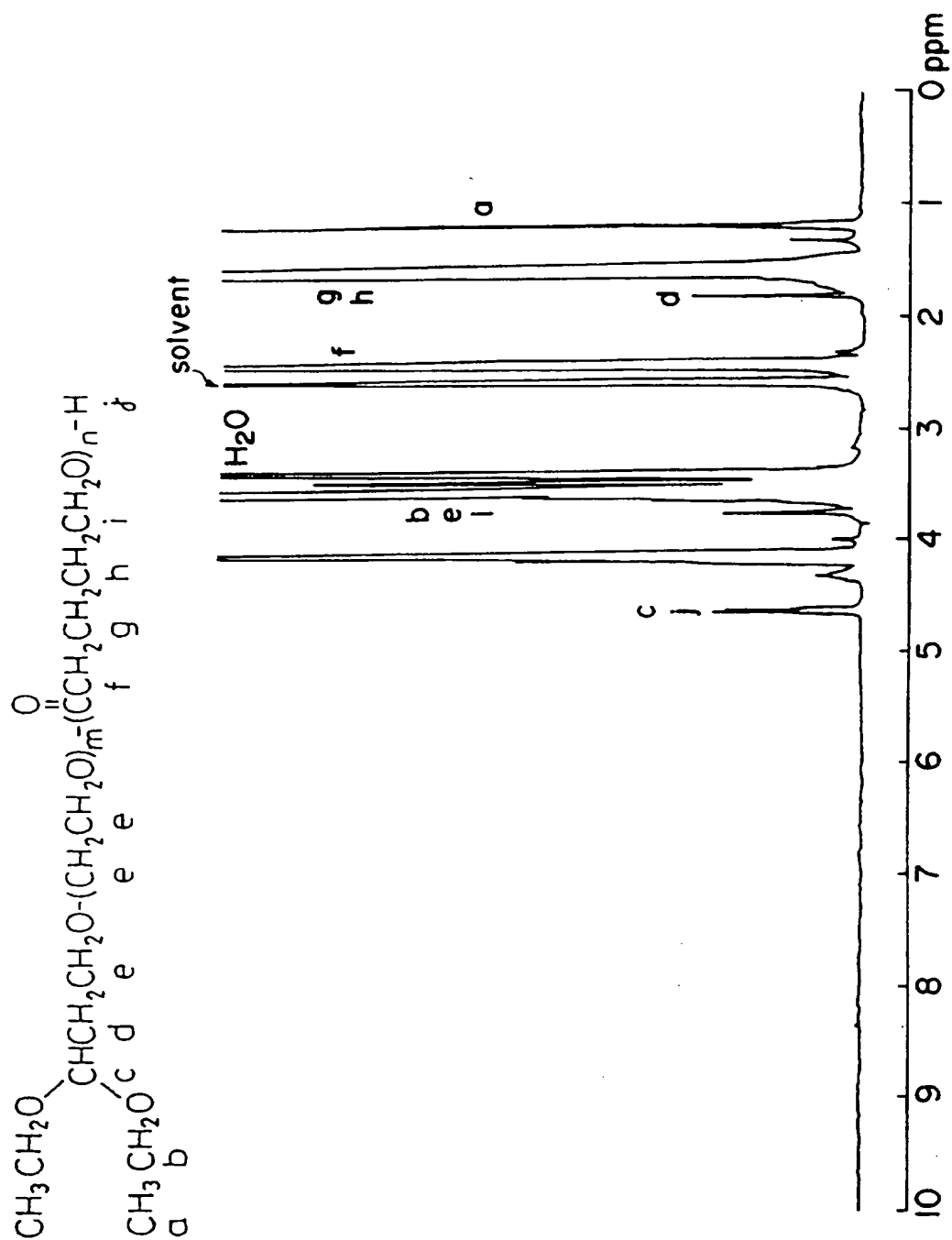
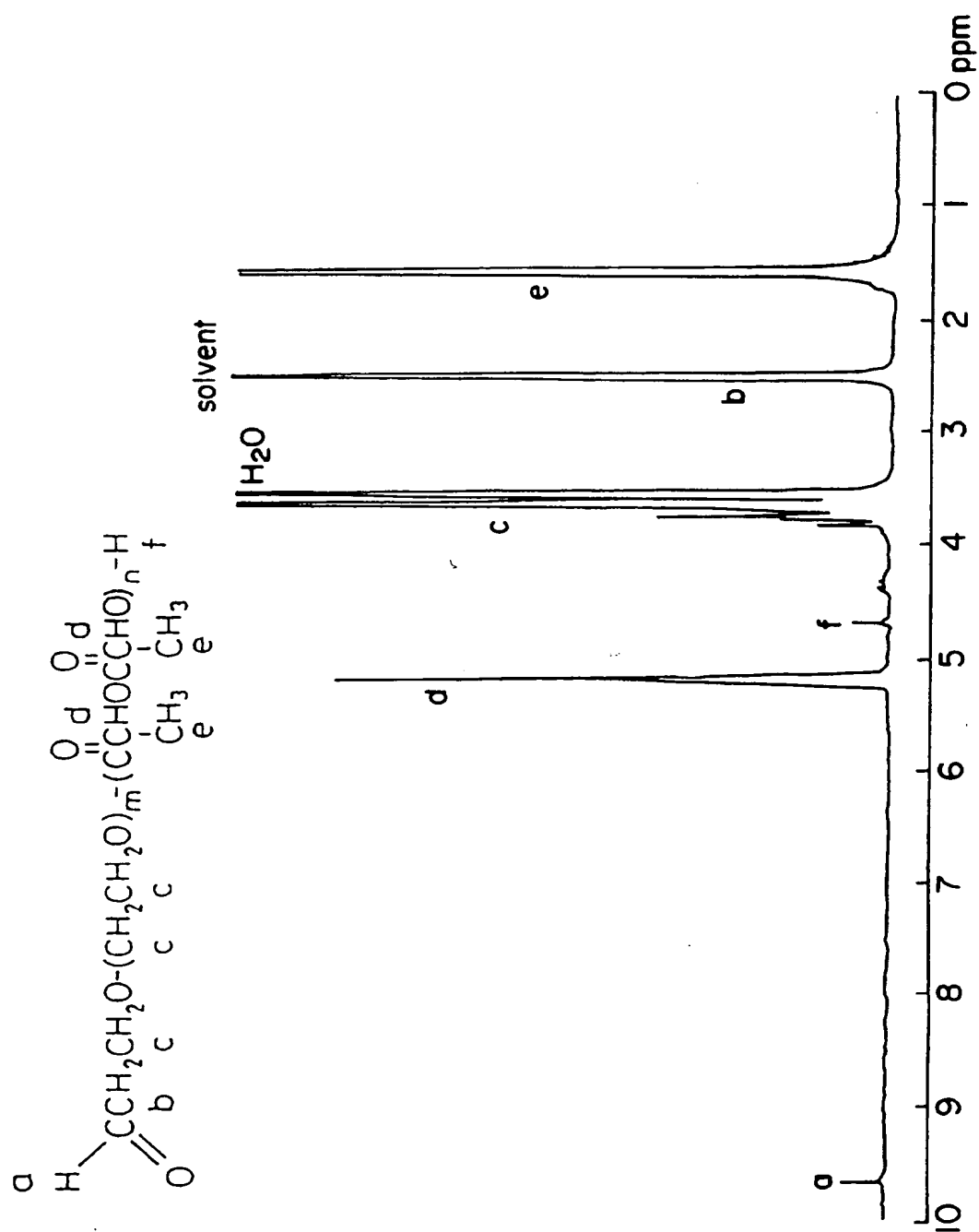


図 1

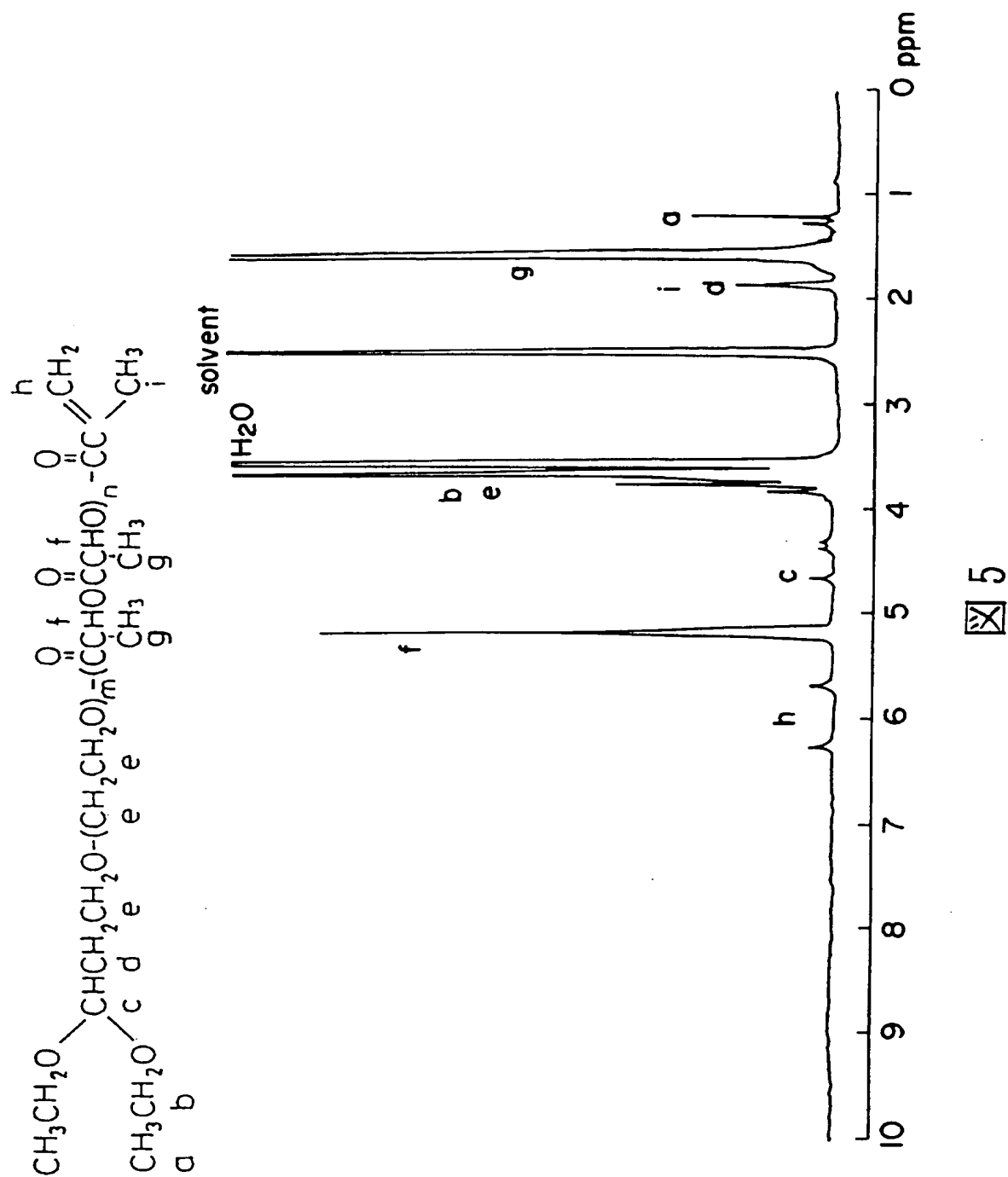


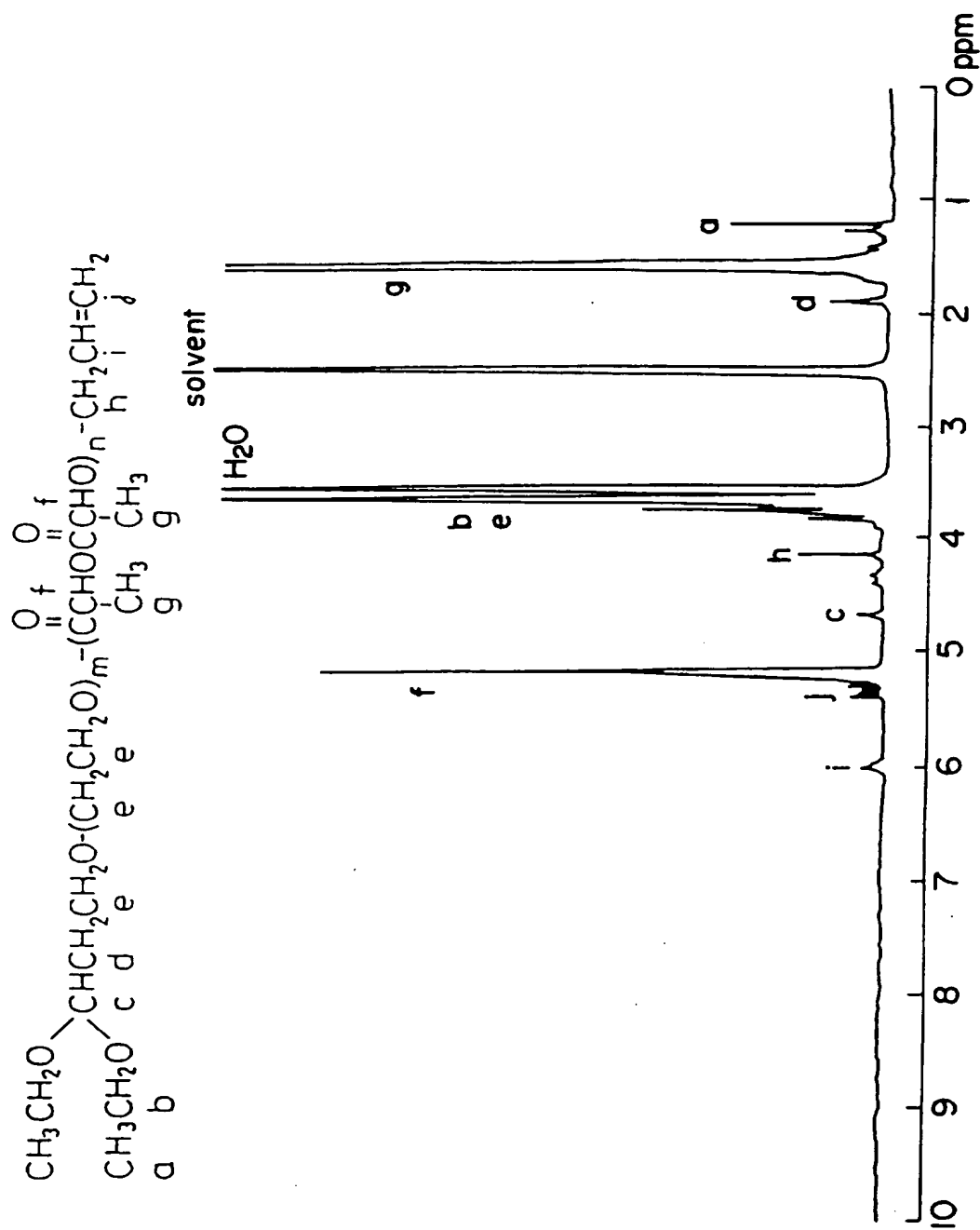

 3



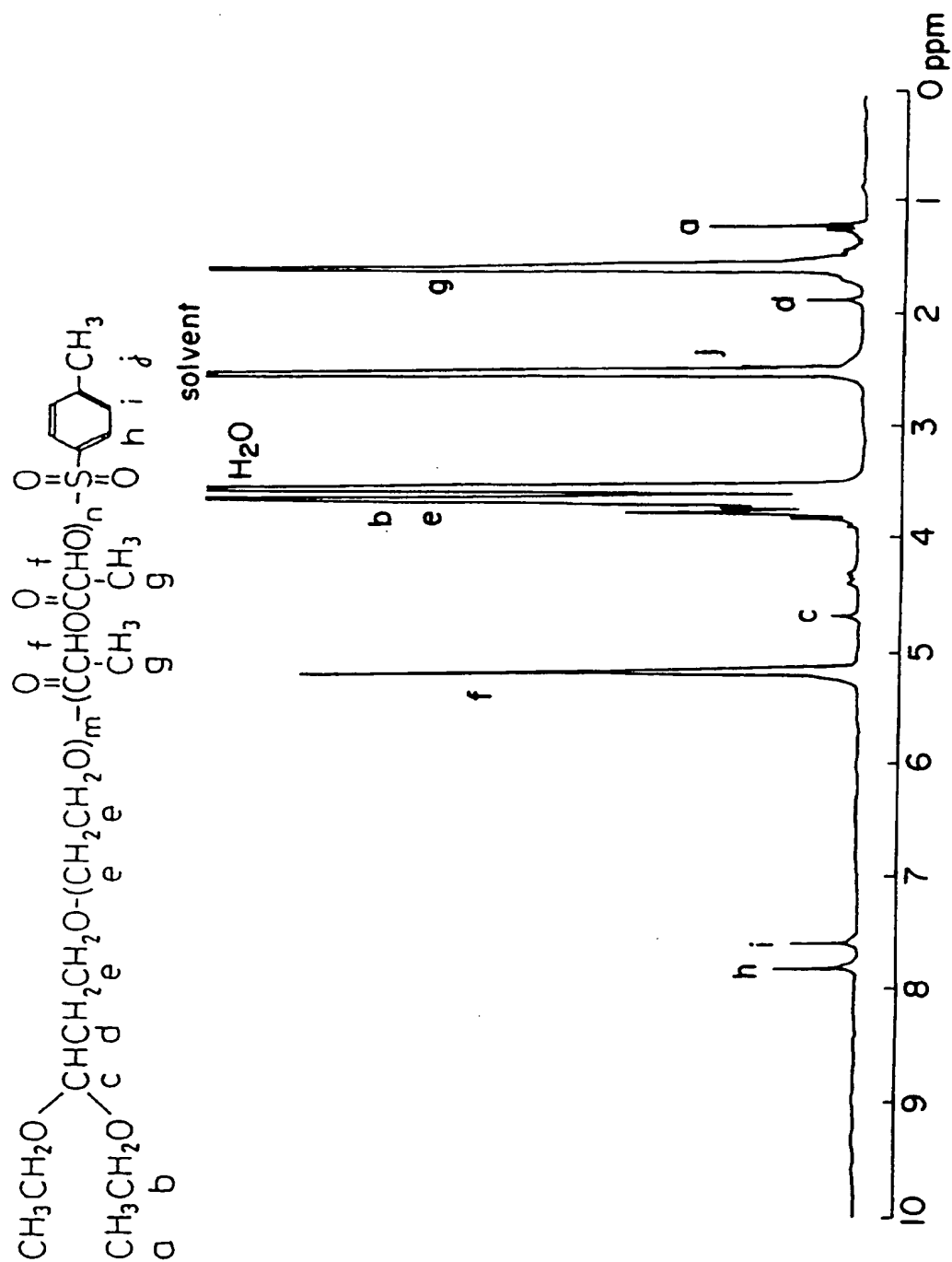
4

✕


 5



6





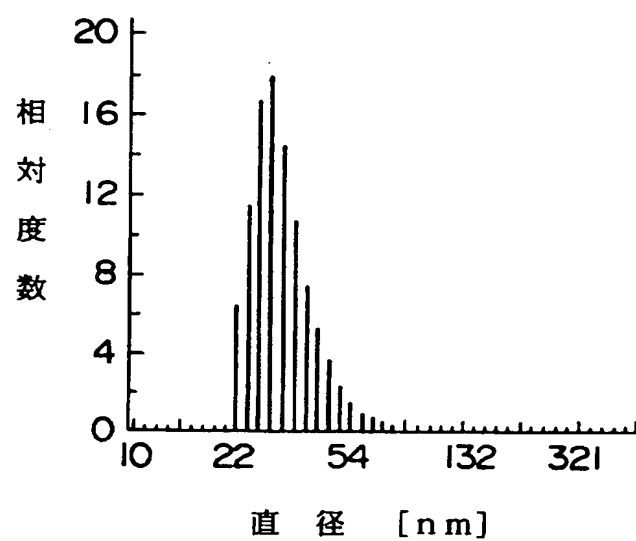


図 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C08G65/26, C08G65/32, C08G63/66, C08G63/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C08G65/26, C08G65/32, C08G63/66, C08G63/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1994
Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994 - 1996

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 5-117359, A (Bayer AG.), May 14, 1993 (14. 05. 93), Claim, line 3, column 10 to line 24, column 9 & DE, 4039193, A1 & EP, 490150, A2 & CA, 2056916, A & US, 5153297, A	1, 3, 5, 10
A	JP, 6-508831, A (Rhone-Poulenc Rorer SA.), October 6, 1994 (06. 10. 94), Claim, lines 5 to 14, upper right column, page 3 & EP, 520888, A1 & WO, 93/00101, A1 & FR, 2678168, A1 & FI, 9305868, A1 & NO, 9304358, A & EP, 591374, A1	1 - 13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 5, 1996 (05. 07. 96)

Date of mailing of the international search report

July 16, 1996 (16. 07. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁺ C 08 G 65/26, C 08 G 65/32, C 08 G 63/66, C 08 G 63/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁺ C 08 G 65/26, C 08 G 65/32, C 08 G 63/66, C 08 G 63/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-1994年
 日本国登録実用新案公報 1994-1996年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 5-117359, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 14. 5月. 1993 (14. 05. 93), 特許請求の範囲及び第10欄第3行-第9欄第24行 &DE, 4039193, A1&EP, 490150, A2&CA, 2056916 , A&US, 5153297, A	1, 3, 5, 10
A	J P, 6-508831, A (ローン・ブーラン・ロレ・ソシエテ・アノニム) 6. 10月, 1994 (06. 10. 94), 特許請求の範囲及び第3頁右上欄第5-1 4行 &EP, 520888, A1&WO, 93/00101, A1&FR, 267816 8, A1&FI, 9305868, A1&NO, 9304358, A&EP, 591 374, A1	1-13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 07. 96

国際調査報告の発送日

16.07.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

天野 宏樹

印

4 J

9272

電話番号 03-3581-1101 内線 3459